

**Der Einfluß von Heparin auf die mit Histalog maximal
stimulierte Magensaftsekretion beim Menschen**

von

DANIEL M. A. UBANI

aus Aba (E. C. S.) Nigeria

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen - Nürnberg, 8520 Erlangen,
Krankenhausstraße 12
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Der Einfluß von Heparin auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion beim Menschen.

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg.

vorgelegt von Cand. med. Daniel m.a. Ubani,
aus Abo (E.C.S) Nigeria

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.1972

Meinen Eltern

Chief Hon. M.W. Ubani M.H.C., Aba / Umuahia Prov.

Ezeocha I, Southern Ngwa

Mrs Stella I. Ubani

in Dankbarkeit.

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. L. Demling dafür bedanken, daß er mir diese Arbeit gegeben hat.

Ich danke auch Herrn Dr. med. C. Gärtner, jetzt in Siegburg, daß er dafür gesorgt hat, daß mir alles Notwendige bei der Durchführung der Arbeit zur Verfügung stand und daß er mein Interesse gelenkt hat.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Classen und Herrn Dr. med. Helmut Koch gilt mein besonderer Dank für ihre Bereitschaft mich zu beraten und wertvolle Unterstützung, nach dem Weggang von Dr. C. Gärtner bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für seine Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse bin ich Herrn Rudolf Neuwirth, Dipl. Physiker dankbar.

Ebenso gilt mein Dank der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, die mir die Gelegenheit gab, mein Medizinstudium durchzuführen.

Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst bin ich auch zu Dank verpflichtet für das Stipendium für mein Studium.

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
I. Einleitung	5
II. Probanden und Methode	5 - 6
<u>Test 1: Heparin + Histalog</u>	
Gruppe (a): Einfluß von infundiertem Heparin auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.	6 - 8
Gruppe (b): Einfluß von Heparin i.v. auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.	8 - 9
<u>Test 2: Kontroll - Test</u>	9
Maximale Stimulation der Säuresekretion des Magens mit Histalog.	
III. Statistische Auswertungen	11 - 14
IV. Ergebnisse	15 - 25
V. Diskussion	26 - 36
VI. Zusammenfassung	36 - 37
VII. Literaturverzeichnis	38 - 41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546317_0089

I. Einleitung

Heparin hemmt die Magensaftsekretion. Thompson et al (29, 30, 31), Schulte und Ellison (28) haben demonstriert, daß intravenös, exogenously verabreichtes Heparin die basale Magensaftsekretion beim Menschen und auch beim Tier hemmte. Diese experimentelle Studie untersucht den Einfluß von Heparin auf die Magensaftsekretion beim Menschen nach maximaler Stimulation mit Histalog. In unserer Arbeit wurde der Einfluß von Heparin sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Sekretion untersucht. Als ein mögliches Prinzip der Prophylaxe und Behandlung des peptischen Ulcus scheint Heparin ein gewisses Interesse in dieser Richtung zu verkörpern.

II. Probanden und Methode

Die experimentellen Studien wurden an 40 Probanden (23 Männer und 17 Frauen), Durchschnittsalter 40,6 Jahre ausgeführt. Durch vorausgehende Untersuchungen wurden bei den Probanden folgende Erkrankungen wie Herzbeschwerden, allergische Konstitution, Asthma bronchiale, epileptische und tetanische Anfälle, Heufieber, Hochdruck, haemorrhagische Diathese oder Haemophilia A und B ausgeschlossen. Nur Probanden mit Normo- oder

Hyperchlorhydrie wurden untersucht. Zwei Versuche wurden an jedem Patienten durchgeführt; der erste Test war mit Heparin + Histalog und dabei wurden die Probanden in 2 Gruppen verteilt. Gruppe (a) wurde Heparin infundiert, Gruppe (b) wurde Heparin intravenös verabreicht; während der zweite nur mit Histalog allein als Kontroll-Test diente. Zwischen den beiden Tests lag ein Zeitabstand von ca. 72 Stunden. Vor dem Test blieben die Patienten mindestens 12 Stunden nüchtern.

Die Wirkung von Heparin auf (a) die basale Sekretion (ml), (b) das basale acid output BAO (mval), (c) die stimulierte Sekretion (ml), (d) die maximale H^+ - Konzentration (mval/l), (e) das Peak acid output PAO (mval) und (f) das H-Ionen output in 2 Stunden wurde ermittelt.

TEST 1 : Heparin + Histalog

Gruppe (a) Einfluß von infundiertem Heparin auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.

Bei jedem der 20 Probanden wurde der Einfluß einer als Dauerinfusion verabreichten Heparindosis von 15.000 USP-E auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion untersucht. Dem nüchternen Proband

wurde eine ca. 1 m lange Magensonde durch den Mund langsam etwa 55 ± 10 cm weit in den tiefsten Punkt des Magens eingeführt. Die exakte Sondenlage wurde vor der Untersuchung röntgenologisch kontrolliert. Der restliche Mageninhalt wurde mittels einer Spritze angesaugt und weggeworfen. Die Magensonde wurde dann an den Gastromat (Fa. Oehler und Braun, Stuttgart) angeschlossen und in Betrieb gebracht. Durch kontinuierliches Absaugen wurde der Magensaft alle 15 Minuten in den Erlenmeyer-Kolben entnommen. Die Lage der Sondenspritze mußte ab und zu manuell eingestellt werden, um einen maximalen Saftausfluß zu ermöglichen, da sich das Saftdepot beim liegenden Patienten auch im Fundus und nicht im Antrum sammeln kann (1). Die Patienten befanden sich während der gesamten Versuchsdauer in Linksseitenlage. Eine halbe Stunde nach Beginn wurde Synpen 2 ml (Antihistaminikum) intramuskulär und 30 Minuten später Histalog 2 mg/kg KG (13) zur maximalen Stimulation subcutan verabreicht. Die ersten vier 15-Minuten-Saftportionen vor maximaler Stimulation ergaben die basale Sekretion und die weiteren acht Saftportionen ergaben die stimulierte Sekretion in 2 Stunden. (Abb. 1) Die Untersuchung dauerte 3 Stunden. Nach dem Test erhielt jeder Patient pro 10.000 USP-E Heparin, 5 ml Protaminhydrochlorid i.v., Antagonist von Heparin.

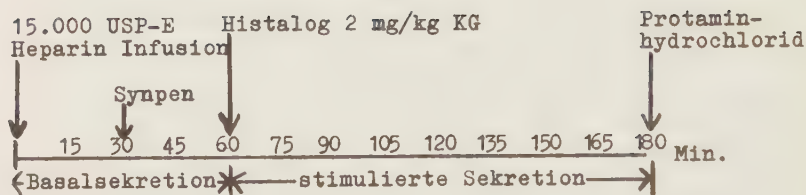


Abb. 1 : Versuchsanordnung der Gruppe (a).

Wirkung von infundiertem Heparin auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.

Gruppe (b) Einfluß von Heparin i.v. auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.

Bei der zweiten Gruppe von 20 Patienten wurde der Einfluß von Heparin auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion untersucht. Bei diesen Patienten wurde eine einmalig intravenös Heparindosis von 25.000 USP-E verabreicht und die gleiche Versuchsanordnung wie in Gruppe (a) wurde gefolgt. Hier wurden sowohl basale als auch stimulierte 15-Minuten-Saftportionen gesammelt. (Abb. 2)

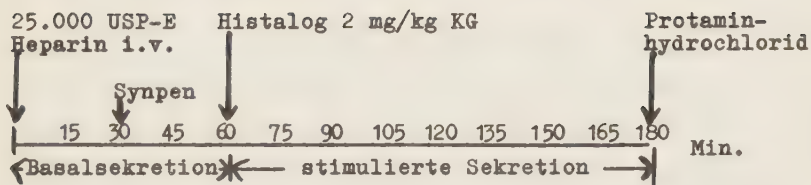


Abb. 2: Versuchsanordnung der Gruppe (b).

Wirkung von Heparin i.v. auf die mit Histalog maximal stimulierte Magensaftsekretion.

TEST 2 : Kontroll - Test

Nach mindestens 72 Stunden erfolgt bei jedem der 40 Patienten ein Kontroll-Test wobei die Säureproduktion nach maximaler Stimulation mit Histalog, jedoch ohne Heparin-gabe untersucht wurde. (Abb. 3)

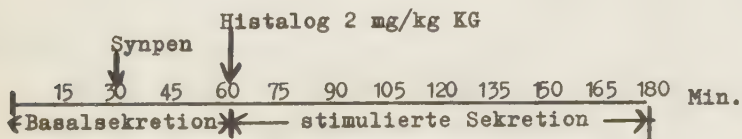


Abb. 3 : Versuchsanordnung des Kontroll-Tests.

Maximale Stimulation der Magensäuresekretion mit Histalog.

MAGENSEKRETIONSANALYSE

25.000 USP - E Heparin i.v.

Diagnose : Verdacht auf Magengeschwür
auch Ulcus duo.

Stimulans : max.
Betazol 157 mg (Histalog)

Antihistaminikum : 1 Amp. Synpen 2 l / mg

Körpergewicht : 78,5 kg

<u>Basale Sekretion</u> :					Aspekt
1.	59 ml	74 mval/l	4,36 mval	1,0 pH	hell-braun
2.	54 "	81 "	4,37 "	1,1 "	"
3.	37 "	84 "	3,10 "	1,0 "	braun
4.	46 "	87 "	4,00 "	0,9 "	"

<u>Stimulierte Sekretion</u> :					
1.	44 ml	87 mval/l	3,82 mval	0,9 pH	braun
2.	98 "	100 "	9,80 "	0,8 "	"
3.	90 "	125 "	11,25 "	0,8 "	"
4.	98 "	126 "	12,34 "	0,65 "	"
5.	82 "	132 "	10,82 "	0,65 "	"
6.	56 "	125 "	7,00 "	0,7 "	"
7.	80 "	126 "	10,08 "	0,7 "	"
8.	50 "	119 "	5,95 "	1,0 "	"

Volumen : 196 ml (Bas. S.)
598 ml (Stim.S.)

HCL in 2 Stunden 71,06 mval
PAO (Peak acid output) 47,18 mval
Max. HCL-Konzentration 132 mval/l
Minimaler p^H 0,65

Basalsekretion 15,83 mval HCL /Std

Beurteilung : Hyperchlorhydrie

Tabelle 1: Laborwerte der Magensekretionsanalyse

Magensekretionsanalyse im Labor:

Die gewonnenen Magensaftportionen wurden abgemessen und der pH-Wert bestimmt. 10 ml der abfiltrierten Saftprobe wurden unter Verwendung von 2 bis 3 Tropfen Phenolphthalein als Indikator mit 0,1 NaOH bis pH 7 titriert. Mit den Ergebnissen wurde die Salzsäurekonzentration in mval/l, reproduzierbares HCL - Volumen (mval/ 15 Min.) berechnet. Das Basal acid output (BAO) ergibt sich aus der Summe der ersten vier Salzsäure-Volumina (mval/ Std.) und das Peak acid output (PAO), d.h. die Summen der beiden höchsten aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Saftportionen $\times 2$ (mval/ Std.). Die Werte wurden wie in Tab. 1 aufgeführt.

Tabellen 2 und 3 zeigen die gewonnenen Ergebnisse aus Testversuchen mit unterschiedlichen Heparindosen und jene des Kontroll-Tests ohne Heparin.

III. Statistische Auswertungen

Alle gewonnenen Ergebnisse der zwei Gruppen (a, b) wurden getrennt statistisch überprüft um festzustellen, ob infundiertes Heparin 15.000 USP-E und intravenös verabreichtes Heparin 25.000 USP-E eine Wirkung auf die

TABELLE 2 : Klinische Fälle und Werte von Magensaftsekretion bei Patienten nach maxim. Stimulation mit HISTALOG und HEPARIN i.v.

Pat. Nr.	Alt.	Diagnose	Basal acid output		H-ion output in 2 Std.		Peak acid output		max. H-ion Konzentration		min pH		Basale Sekretion		stimulierte Sekretion	
			Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
			mval/Std.		mval		mval		mval/l				ml		ml	
1	56	Magenpolypen	0,28	0,93	25	37,5	28	38	158	115	0,6	0,6	33	6	330	201
2	42	Magenneoplasma	1,60	2,30	26	31,0	20	27	115	86	0,1	0,9	75	105	251	438
3	36	Lymphosarkom	2,50	4,60	41	62	31	41	162	143	0,8	0,8	80	92	349	484
4	20	Ulcus vent.	13,70	8,20	47	61	30	36	142	127	0,3	1,0	160	107	398	536
5	38	Bronchopneu.	1,30	2,20	11,8	18,4	8,3	15	70	75	1,1	1,2	89	114	213	282
6	47	Ulcus vent.	0,50	0,50	23	32	17,0	22	124	111	0,5	0,9	41	70	244	307
7	42	Magenulcus	0,16	0,15	6	12,7	4,4	9,4	60	58	1,3	1,4	51	77	134	315
8	17	Verd. auf Gastr.	0,59	1,86	8	45,2	7,0	30	128	106	1,0	0,9	46	108	76	480
9	46	Diarrhoe ?	0,37	0,72	14,5	25,3	10,1	19,3	146	110	0,9	1,0	14	37	130	297
10	21	chr. Hepatitis	0,98	2,18	13,4	22,3	10,4	18,4	80	72	0,9	1,2	81	129	220	343
11	45	Peritonitis ?	0,18	0,28	14,0	14,3	10,0	13,2	86	78	1,05	1,15	39	23	225	212
12	39	Diarrhoe ?	1,10	0,13	44,45	40,6	29,8	31,1	116	115	1,0	1,0	72	40	440	521
13	55	Oberbauchschm.	0,49	0,06	4,1	6,4	4,04	5,6	64	65	1,8	1,3	55,7	4	112	110
14	39	Erbrechen	1,09	5,44	78,8	60,41	43	38,2	145	114	1,0	1,0	43,5	88	589	601
15	57	Reticulose ?	2,83	0,77	37,23	29,07	35,74	28,96	120	108	0,8	1,0	145	33	401	315
16	49	Verd. a. Ulcus duo.	0,45	0,16	36,24	37,23	28,4	34,48	97	105	0,9	1,0	68	17	598	462
17	42	Verd. a. Ulcus duo.	0,57	0,00	10,80	1,6	8,6	2,36	80	32	1,2	1,7	47,5	86	188	223
18	54	Magen Ca	15,83	14,69	71,06	88,11	47,18	58,80	132	128	0,65	0,95	196	186	598	732
19	30	Zollinger-Ellison	10,9	13,71	71,3	81,08	47,04	53,88	120	133	0,9	0,95	131	150	602	650
20	34	Gastroenteritis	0,72	2,20	46,6	44,6	26,7	27,2	113	128	1,0	0,95	67	65	488	379

Test 1 = Heparin 25.000 USP-E i.v. + Histalog 2 mg/kg KG

Test 2 = Kontroll-Versuch mit Histalog 2 mg/kg KG maximale Stimulation

TABELLE 3 : Klinische Fälle und Werte von Magensaftsekretion bei Patienten nach maxim. Stimulation mit HISTALOG und HEPARIN - Infusion

Pat. Nr.	Alt.	Diagnose	Basal acid output		H-ion output in 2 Stunden		Peak acid output		max. H-ion Konzentration		min pH		Basale Sekretion		stimulierte Sekretion	
			Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
			mval/Std.		mval		mval		mval/l				ml		ml	
1	48	Oberbauchschm.	3,31	0,694	35,7	45,4	22,9	32,4	109	130	1,1	1,2	90	70	388	441
2	36	Chron. Obstipation	1,58	1,82	8,60	6,62	3,82	4,97	62	85	1,5	1,4	45	39	130	102
3	42	rezid. Ulcus ventr.	5,61	9,82	50,40	37,87	30,9	29,5	122	148	0,95	1,1	149	136	514	262
4	29	Verd.auf Gastritis	0,00	0,00	9,10	3,3	7,5	2,1	44	23,7	1,5	1,5	46	91	324	171
5	38	Polyarthrit	0,10	4,26	9,4	10,8	7,42	7,5	62	77	1,4	1,4	68	78	224	175
6	45	Verd.a. Pyeloneph.	2,73	2,23	31,9	22,4	18,2	18,34	120	130	1,0	1,0	51	66	301	211
7	55	Oberflächengastr.	3,73	8,80	60,2	43,7	38,1	39,4	116	122	1,0	1,2	105	166	584	412
8	46	Diarrhoe	1,10	1,37	92,7	60,4	59,9	58,8	136	139	0,9	0,9	47	49	763	635
9	37	Lymphadenitis	2,22	5,28	58,3	64,3	39,06	45,3	118	164	1,0	1,0	113	112	599	437
10	49	Erbrechen	0,80	0,72	8,1	8,8	4,9	4,7	37,8	118	1,1	1,0	61	28	248	90
11	29	Myasthenie /gravis	2,15	1,39	69,8	42,7	38,2	31,6	118	130,3	1,1	1,0	59	46	607	457
12	19	Reticulose	3,80	1,22	45,6	9,7	27,2	5,6	138,3	101	1,0	1,2	21,1	25,5	374	224
13	25	Magengeschwür	1,00	1,01	9,5	24,1	7,98	17,08	97,2	108	1,1	1,2	42,0	101	163	275
14	31	Pneumonie	3,51	1,62	43,3	4,86	32,9	3,0	95	37,1	1,1	1,0	151	43	646	449
15	48	Ulcus vent.	1,12	0,64	14,96	5,8	11,2	3,9	86	35,6	1,25	1,3	72	107	402	264
16	33	Magen Ca ?	2,46	2,77	47,33	69,03	31,3	52,04	117	149	1,0	1,1	69	99	459	518
17	45	Verd.a. Pankreatit.	0,24	0,79	0,5	1,45	0,46	1,74	6	35	6,1	4,1	175	50	132	72
18	21	Sodbrennen	3,60	2,35	3	41,4	20,7	28,3	90,2	107	1,1	0,91	182	145	560	490
19		Verd.a. Zollinger - Ellison Syndrom	0,21	0,30	2,9	3,6	0,18	0,28	11,1	17,1	7,0	0,6	36,5	22	29	23,5
20	38	Morbus Cushing ?	4,10	3,58	64,2	81,7	39,00	46,78	120	133,3	0,95	0,91	109	82	860	722

Test 1 = 15.000 USP-E Heparin infundiert + Histalog 2 mg/kg KG

Test 2 = Kontroll-Versuch - maximale Stimulation mit Histalog 2 mg/kg KG

Magensekretion hatten.

Aus den einzelnen 15-Minutenportionen aller Untersuchungen, Heparin + Histalog und Kontroll-Test wurden zunächst der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und die 95%igen Vertrauensgrenzen $\bar{s}$ für jede Portion errechnet.

a) Mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test wurde untersucht ob die Stichproben aus normalverteilten Populationen stammen.

b) Liegt eine symmetrische Verteilung vor, so wurde mit Hilfe des T-Testes bei paarweiser Zuordnung der Einzelwerte der Ergebnisse des Testversuchs mit Heparin mit denen des Kontrolltestes ohne Heparin auf signifikante Unterschiede hin verglichen.

c) Liegt aber keine Normalverteilung vor, dann wurde der Wilcoxon-Test (Matched-pairs signed-rank test) angewandt.

Signifikanz lag dann vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

ZAHL DER BETRACHTETEN KATEGORIEN	20 Patienten		20 Patienten	
	Infusion Heparin 15.000 USP-E + Histalog 2 mg /kg KG		i.v. Heparin 25.000 USP-E + Histalog 2 mg /kg KG	
	Hemmung oder signifikanter Zuwachs			
	Zahl von 20	Durchschnitt % - Hemmung	Zahl von 20	Durchschnitt % - Hemmung
Basale Sekretion (ml)	-	-	-	-
stimulierte Sekretion (ml)	16	32,05	14	24,8
max. H ⁺ - Konzentration MAO (mval / l)	-	-	15	25,09 signi- fikanter Zuwachs
Peak acid output PAO (mval / Std.)	-	-	17	28,5
Basal acid output BAO (mval / Std.)	-	-	-	-
H ⁺ - output in 2 Std.	-	-	15	30,69
Signifikante Aussage im ganzen Versuch (%)	1/6	16,7	4/6	66,7

Tabelle 4 zeigt unterschiedliche signifikante Wirkung von Heparin (Infusion und i.v. Injektion) auf 6 betrachtete Kategorien der Magensekretionsanalyse. Die Dosisabhängigkeit von Heparinwirkung läßt sich gut ersehen.

IV. Ergebnisse

Ergebnisse des Testversuches Heparin + Histalog

Gruppe (a): 15.000 USP-E infundiertes Heparin verglichen mit dem Kontroll-Test zeigte eine Hemmung der Magensaftsekretion nur in der stimulierten Phase in 2 Stunden um 32,05 % $p < 0,001$ (T-Test), während die basale Sekretion, PAO, BAO, max. H^+ -Konzentration und H^+ output in 2 Stunden sich nicht beeinflussen ließen, (Tab. 4).

Gruppe (b): Bei der zweiten Gruppe, 25.000 USP-E intravenös verabreichtes Heparin ergab eine starke Hemmung der Magensaftsekretion. Es trafen signifikante Wirkungen sowohl bei der stimulierten Sekretion um 24,8 % $p < 0,025$; dem H^+ output in 2 Stunden um 30,7 % $p < 0,05$; dem PAO um 28,5 % $p < 0,005$; als auch ein signifikanter Zuwachs der maximalen H^+ -Konzentration um 25,09 % $p < 0,01$, (Tab. 4). Die Wirkung in der ersten Stunde (basale Sekretion) ergab keine Signifikanz mit dem Kontroll-Test verglichen. Nach Verabreichen von Histalog 2 mg/kg KG war erst ein langsames und dann später schnelles Absinken der Werte festzustellen, (Abb. 4 a, 4 b, 5).

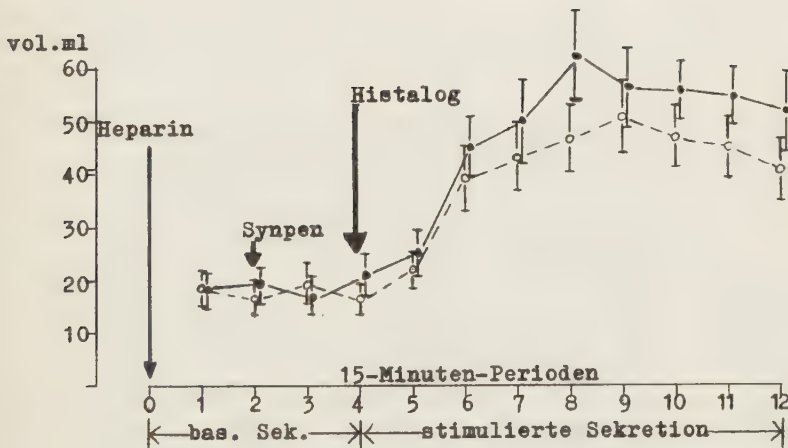


Abb. 4a: Magensaftproduktion nach maximaler Stimulation mit Histalog 2 mg/kg KG (Kontroll-Test) - durchgezogene Linie und mit Heparin 25.000 USP-E (Heparin-Test) - gebrochene Linie.

Jeder Punkt auf den Kurven ist der Mittelwert einer Untersuchung an jedem der Probanden (n = 20)

Die senkrechten Striche ergeben die 95 % - Vertrauensgrenze.

TABELLE 5 : Magensaftsekretion pro 15 Minuten als ein Mittelwert bei einer Untersuchung an 20 Patienten.

Perioden viertelstündlich		M a g e n s a f t s e k r e t i o n			
		Heparin + Histalog		Histalog (Kontroll-Test)	
		ml / 15 Min.		ml / 15 Min.	
		$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$
Basalsekretion	1	18,75	7,10	18,50	6,92
	2	16,88	6,20	19,85	6,81
	3	19,40	8,60	16,65	6,80
	4	16,63	6,00	21,40	7,40
Sekretion i. 1 Std.	5	22,20	7,30	24,85	8,80
	6	39,80	12,13	45,25	11,23
	7	43,50	12,50	55,40	15,60
	8	46,90	13,40	62,60	16,40
Sekretion i. 2 Std.	9	51,30	13,70	56,75	14,80
	10	47,30	11,50	56,30	11,50
	11	45,20	11,50	54,55	10,70
	12	41,95	11,90	52,25	15,10

$\bar{x}$ = Mittelwert bei einer Untersuchung pro 15 Minuten an jedem der 20 Patienten.

$\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

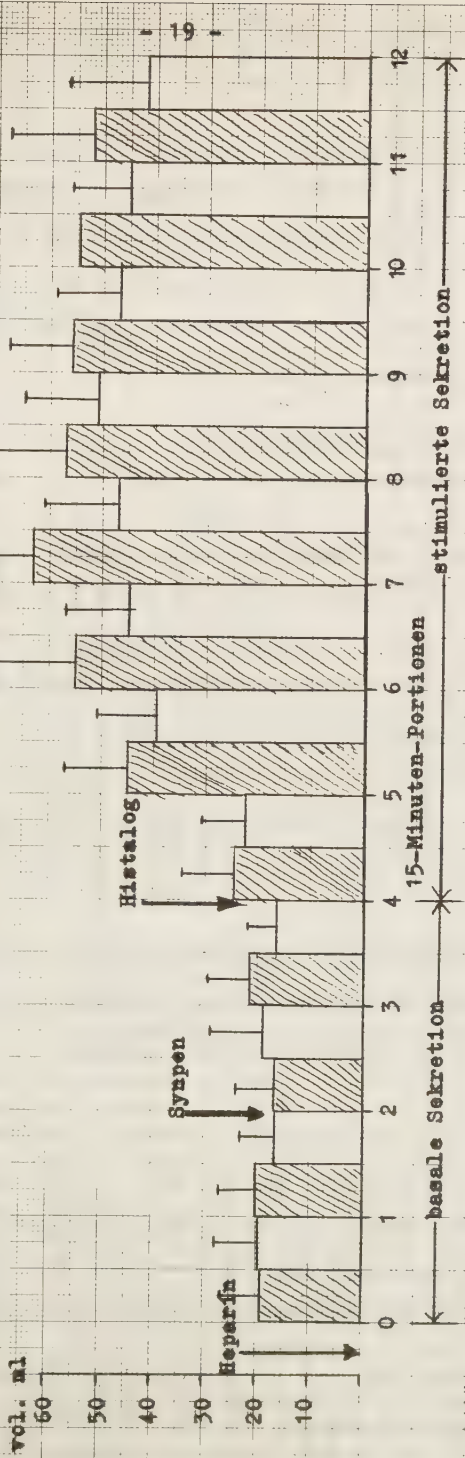


Abb. 4b : Größendarstellung des reproduzierbaren Magensaftes beim Kontroll-Test und intravenös verabreichten Heparin nach maximaler Stimulation mit Histalog
 $p < 0,02$, ($n = 20$)

 Kontroll-Test : Histalog 2 mg/kg KG
 Histalog + Heparin 25.000 USP-E

Die Ergebnisse auf den sechs Kategorien bezogen, ergaben für 15.000 USP-E infundiertes Heparin Signifikanz nur in einer Kategorie, während 25.000 USP-E Heparin i.v. Signifikanz in vier Kategorien aufwies. (Tab. 4) Die Ergebnisse der Untersuchung über die Hemmung werden prozentual ausgedrückt als

$$\frac{\text{Kontroll-Test} - \text{Heparin-Test}}{\text{Kontroll-Test}} \times 100$$

Der normale höchste Wert nach maximaler Stimulation mit Histalog für PAO liegt bei ca. 25 mval/ Std., für die BAO zwischen 3 und 4 mval/ Std. (2). Bei unseren Studien erhielten wir folgende Höchstwerte für PAO 58,8; 53,9; 36,0 mval/Std.; BAO 14,7; 13,7; 8,2 mval/Std., die nur bei Patienten mit ulzera duodeni und Zollinger-Ellison-Syndrom vorkamen. Probanden mit anderen Krankheitsbildern zeigten keine erhöhten Werte für PAO und BAO.

Die pH-Werte nach Histalog-Verabreichung zeigten gewöhnlich eine leichte Abweichung um 10^{-2} zum sauren hin. Die pH-Werte in den beiden Tests waren nicht signifikant.

Nach Histaloginjektion waren Blutspuren in Magensaftportionen keine Seltenheit. Nur bei zwei Probanden mußten die Untersuchungen wegen starker Blutungen, Tachykardie und Dyspnoe abgebrochen werden. Zwei bis drei Ampullen Protaminhydrochlorid wurden sofort verabreicht.

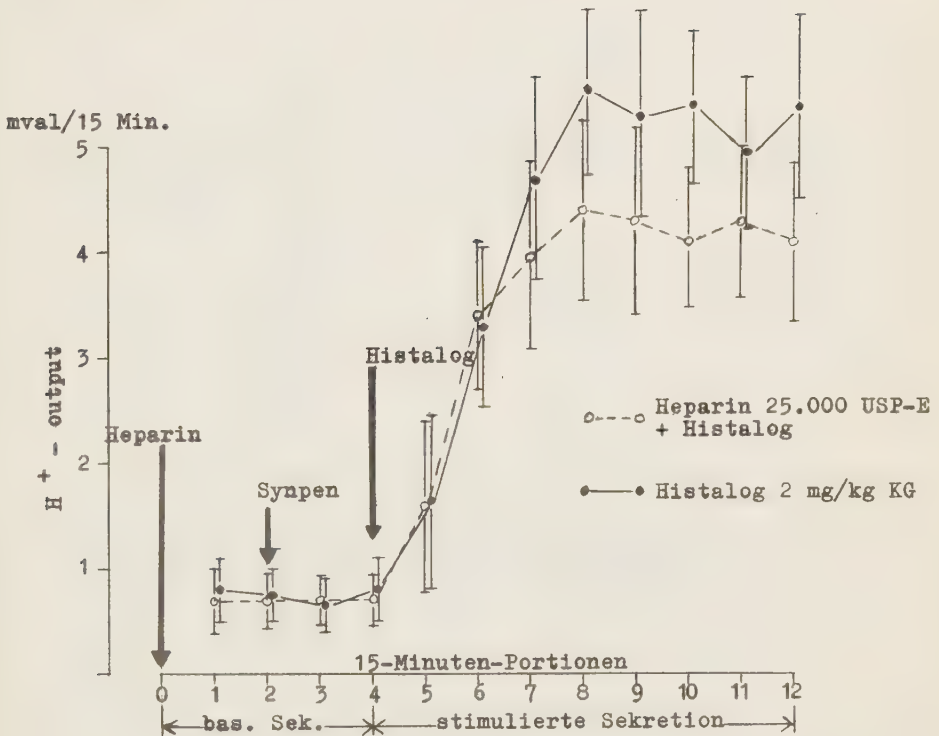


Abb. 5: H^+ output bei Magensekretionsanalyse max. stimuliert mit Histalog unter Wirkung von Heparin 25.000 USP-E i.v. Ein Vergleich der beiden Kurven d.h. Kontroll-Versuch mit Heparin-Test ergab nur signifikante Hemmung des acid output in 2 Stunden um 30,60 % $p < 0,05$, während basal output unbeeinflusst blieb.

TABELLE 6 : H^+ - output pro 15 Minuten als ein Mittelwert bei einer Untersuchung an 20 Patienten.

Perioden viertelstündlich		H^+ output mval / 15 Min.			
		Heparin + Histalog		Histalog (Kontroll-Test)	
		mval/ 15 Min.		mval/ 15 Min.	
		$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$
Basalsekretion	1	0,69	0,61	0,81	0,62
	2	0,68	0,59	0,75	0,49
	3	0,68	0,47	0,66	0,52
	4	0,69	0,52	0,81	0,62
Sekretion i. 1 Std.	5	1,60	0,74	1,67	0,94
	6	3,45	1,47	3,36	1,51
	7	3,96	1,76	4,74	1,96
	8	4,36	1,69	5,55	1,70
Sekretion i. 2 Std.	9	4,30	1,77	5,27	2,00
	10	4,10	1,39	5,38	1,61
	11	4,32	1,48	4,99	1,44
	12	4,14	1,50	5,35	1,75

$\bar{x}$ = Mittelwert bei einer Untersuchung pro 15 Minuten an jedem der 20 Patienten.

$\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

 Kontroll-Test Histalog 2mg/kg KG

 Heparin + Histalog 25.000 USP-E

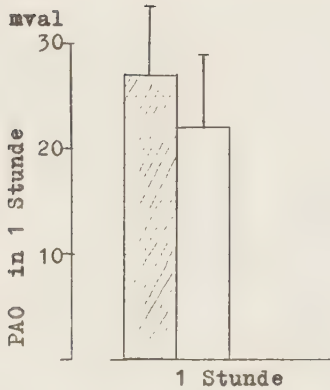


Abb. 6: Vergleich des Peak acid output beim
Kontroll-Test und Heparin-Test an
20 Patienten ergab signifikante
Hemmung um 28,5 % $p < 0,005$.

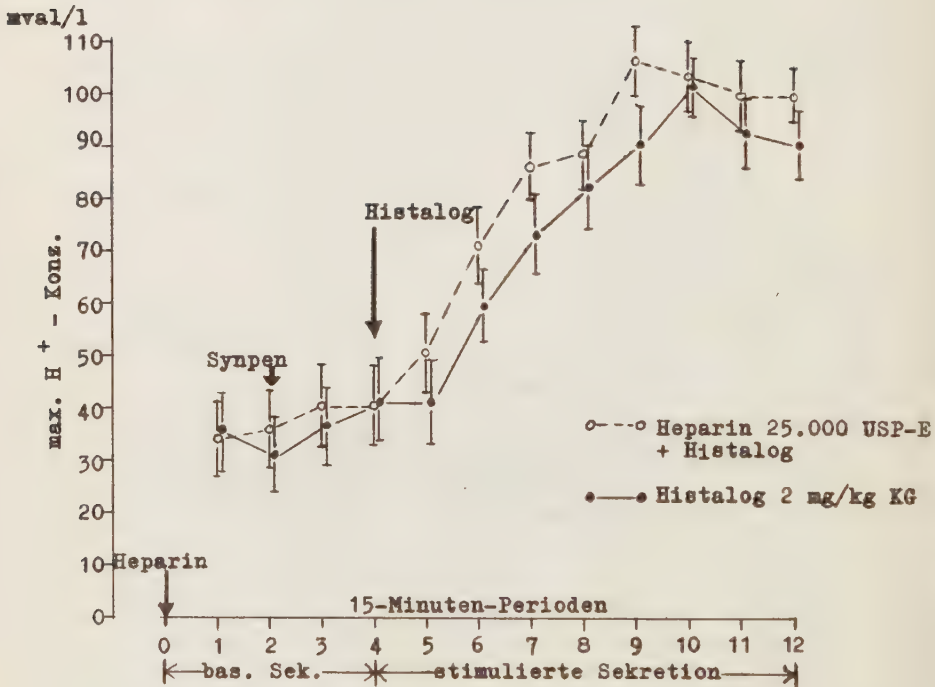


Abb. 7: Maximale H^+ -Konzentration bei Magensekretionsanalyse nach maximaler Stimulation mit Histalog unter Heparinwirkung.
Ein signifikanter Zuwachs der max. H^+ -Konzentration durch Heparin 25,09 % $p < 0,01$ im Vergleich zum Kontroll-Test liegt vor.

TABELLE 7 : Maximale H-Ionen-Konzentration in 15 Minuten als ein Mittelwert bei einer Untersuchung an 20 Patienten.

Perioden viertelstündlich		max. H^+ - Konzentration mval/l			
		Heparin + Histalog		Histalog (Kontroll-Test)	
		mval/l 15 Min.		mval/l 15 Min.	
		$\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$
Basalsekretion	1	34,65	14,65	35,75	14,52
	2	35,95	14,54	30,99	14,43
	3	40,15	14,88	36,65	15,08
	4	40,40	14,29	40,85	15,33
Sekretion i. 1 Std.	5	50,60	14,94	40,50	16,31
	6	71,45	14,66	59,65	14,90
	7	85,95	12,86	72,95	15,27
	8	88,55	12,62	82,10	14,49
Sekretion i. 2 Std.	9	106	13,74	90,0	14,65
	10	103,40	13,50	101,05	11,15
	11	99,80	13,70	92,20	13,50
	12	99,00	10,78	89,80	12,76

$\bar{x}$ = Mittelwert bei einer Untersuchung pro 15 Minuten an jedem der 20 Patienten.

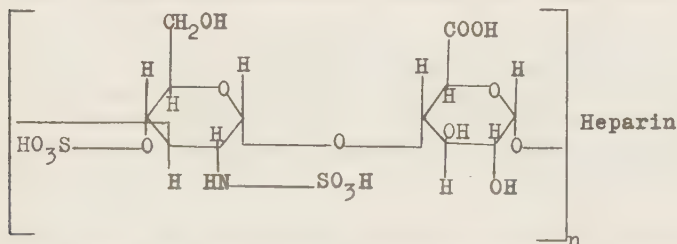
$\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

V. Diskussion

Unsere experimentellen Studien zeigen, daß intravenös verabreichtes Heparin ein wirksamer Hemmungsstoff der Magensekretion beim Menschen ist. Die Ergebnisse erweisen deutlich die Dosisabhängigkeit der heparinhemmenden Wirkung auf die Magensekretion. Wie schon erwähnt, (Seite 11) mit 15.000 USP-E Heparin an 20 Patienten erzielten wir eine signifikante Senkung der Magensekretion und zwar nur bei dem stimulierten Volumen, 32,05 % $p < 0,001$ (T-Test). Hingegen ließ sich der Einfluß von 25.000 USP-E Heparin an den restlichen 20 Patienten deutlicher veranschaulichen mit der Hemmung des stimulierten Volumens, 24,8 % $p < 0,02$, des PAO 28,5 % $p < 0,001$, des H^+ -output in 2 Stunden 30,69 % $p < 0,025$ und einer signifikanten Erhöhung der maximalen H - Ionen - Konzentration 25,09 % $p < 0,005$.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, trat die Wirkung des Histalogs ca. 30 Minuten nach der Verabreichung ein, das Peak Acid Output lag durchschnittlich zwischen der fünften und sechsten 15-Minuten-Magensaftportion nach Histalog-Injektion. Die restlichen 15-Minuten-Saftportionen ergaben ein unbeständiges Acid-Output.

Heparin ist ein Mucopolysaccharid und setzt sich aus sulfurierte D-Glucosamine und D-Glucuronsäure (eine Mucocitinpoly Schwefelsäure, Torpes und Bergström, 1937)



Der Gehalt an veresterter Schwefelsäure ist sehr hoch, ca. 40 %. Es wurde berechnet, daß nur eine von acht hexosamine Einheit eine freie Aminogruppe hat und daß es im gleichen Verhältnis von Glucuronsäure-Einheiten keine O-Sulfatgruppen gibt (Durant et al. 1962). Diese Struktur macht Heparin zu der stärksten organischen Säure, die wir im menschlichen Körper vorfinden. Der gerinnungshemmende Faktor von Heparin hängt mit dem Schwefelsäuregehalt und der Hydrolyse der Esterbindung zusammen und führt zu einem Verlust der Wirksamkeit. Die stark sauren Gruppen von Heparin stehen in Wechselbeziehung mit gewissen basischen Komponenten.

Die Eigenschaften von Heparin wurden 1916 zum ersten Mal durch Mclean (Doktorand von Prof. Howell) experimentell festgestellt und 1918 durch Howell und Holt endgültig entdeckt. Heparin ist bekannt für seine Gerinnungshemmung und seine antithromboplastische Eigenschaften,

die sich sowohl in vitro als auch in vivo demonstrieren lassen.

Histalog, das in dieser Untersuchung als Magen-sekretionsstimulans verwendet wurde, ist eine isomere Verbindung von Histamin und ein Abkömmling des Pyrazols.



Histalog USP-Einheiten ist ein wasserlösliches Pulver, das in Ampullen zu 50 mg pro 1 ml gehandhabt wird und es besitzt die für Histamin charakteristischen Wirkungen auf die Magensäuresekretion, die Glattmuskulatur und den Blutdruck. Jedoch ist die stimulierende Wirkung auf die Säureabsonderung von Histalog im Gegensatz zu Histamin sehr viel bedeutender als seine anderen histamin-ähnlichen Eigenschaften und außerdem zeigt es weniger Nebenwirkungen als Histamin. Dieses Verhältnis der Wirkungsweisen zueinander verleiht Histalog ein hohes Maß an Selektivität und es ist die Grundlage für seine klinische Anwendung in der Magensekretionsanalyse. Für eine maximale Stimulation genügt eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht (13), oberhalb dieser Grenze wird die

Magensaftsekretion kaum beeinflußt, dagegen nehmen die Nebenwirkungen zu.

Überdies zeigt Histalog eine wesentlich längere Wirkungsdauer (Ward et al. 1963), während es etwas langsamer seine maximale Wirkung erreicht. Histamin sowohl als auch Heparin werden in den Mastzellen aufgebaut und gespeichert (Riley 1953, 1959). Histamin und Histalog sind als gewöhnliches Magensekretionsstimulans bekannt, obwohl ihre physiologische Rolle unbekannt bleiben. Doch weiß man, daß die beiden Drogen eine Erweiterung der Blutgefäße durch eine direkte Vasodilatation auf die Blutgefäßmuskulatur und eine Kontraktion der Glattmuskulatur bewirken.

Es wurde vermutet, daß sich das basische Histamin mit dem stark sauren Heparin verbindet und daß dieser HISTAMIN-HEPARIN-KOMPLEX mit den größeren Körnchen, die man in den Mastzellen vorfindet, identisch ist und für ihre charakteristische Metachromatische Färbung verantwortlich ist (Sanyal und West 1956). Die Bildung dieses Histamin-Heparin-Komplexes wurde aus folgenden Grund postuliert: Riley hatte 1962 gezeigt, daß jeder Faktor der die Freisetzung des einen verursacht auch das andere freisetzt.

Dies führt zu der Tatsache, daß Histamin, das in den Mastzellen in einem inaktiven Zustand gespeichert wird, durch physikalische und chemische Mittel freigesetzt werden kann, nach den Arbeiten von Macintosh und Paton 1949. Man spricht dann von sogenannten HISTAMIN-LIBERATORS. Heparin kann aus vielen Organen gewonnen werden, hauptsächlich aus der Leber und der Lunge, aber im allgemeinen kommt es nicht frei im Blut vor. Wie wir wissen, besitzt die Membrana Mucosa des Magens wenig oder keine Mastzellen, dagegen konnte aber ein hoher Histamingehalt nachgewiesen werden. Sowohl das im Körper freigesetzte Histamin als auch das parenteral verabreichte Histamin werden gewöhnlich schnell beseitigt und zwar durch oxydative Desaminierung des Enzyms Histaminase. Eine kleine Menge wird normalerweise mit dem Harn ausgeschieden.

Wie bereits erwähnt wurde, hat Histamin eine starke stimulierende Wirkung auf die Magensaftsekretion (Popielski 1920, Rothlin und Grundlach 1921). Ebenso erhöht Histalog das abgesonderte Volumen geringfügig, dagegen wird die H^+ -Konzentration wie die Pepsinkonzentration stark vergrößert. Aber die Wirkungsweise von Histalog ist unklar. Es ist bekannt, daß die Verbindung eine Vasodilatation auf die Kapillargefäße bewirkt und ihre Permeabilität erhöht. Als Folge davon

strömt Plasma aus dem Blut und führt zu dessen Eindickung. Hohe Dosen führen zu Bronchokonstriktion, Herabsetzung des Blutdrucks und sogar zum Kreislaufkollaps. Es ist jedoch noch nicht erwiesen, daß die Zunahme der Magensekretion durch Histamin oder Histalog eine direkte Folge der erhöhten Durchblutung der Mucosa ist.

Es ist leicht dann zu verstehen, daß der Wirkungs-ort von Histamin oder Histalog direkt in den Zellen liegen muß, da jede der beiden Verbindungen einen bereits entnervten Magen zur Sekretion anregen kann. Diese Wirkung kann nicht durch Atropin aufgehoben werden (16). Die meisten Autoren nehmen heute an, daß Histamin das Chemo-Stimulans für die normale Magensekretion ist. In der " cephalic phase " bewirkt Acetylcholin, das durch einen Vagus-Impuls freigesetzt wird, als Histamin-Liberator und in der " Gastric Phase " übernimmt das Hormon Gastrin diese Funktion (16), Lin et al. 1962

Es ist bekannt, daß Heparin keinerlei pharmakodynamische Wirkung besitzt, aber seine physiologische Rolle als Anticoagulant und Antithromboplastin wird im allgemeinen in der Hämatologie akzeptiert, obwohl sein Mechanismus unklar bleibt. Der Modus des Hemmungs-

mechanismus von Heparin auf die Magensekretionsanregungsmitteln oder sogar gegen das physiologisch starke Stimulans von Nahrung (Thompson, 1966 (29) bleibt ein Rätsel. Die Fähigkeit für Interreaktion zwischen Heparin und Histamin und anderen aktiven Aminen in vitro ist schon festgestellt worden (Gerend'as und Mitarbeiter (6).

Neuerdings wurde demonstriert, daß der hemmende Effekt von Heparin auf Histalog-maximal-stimulierte Magensekretion sogar am isolierten oder entnervten Magen nachgewiesen werden kann. (16,31) Obwohl die Magenperistaltik und Sekretion unter dem Einfluß von einer Reihe von Faktoren steht, z.B. wird die automatische Bewegung des Magens nerval (plexus mesentericus Auerbach) beeinflußt (21). Der Tonus wird direkt durch den N. Vagus angeregt und durch den N. Sympathicus sowohl in der Motorik als auch in der Sekretion gehemmt. (27) Wie schon erwähnt, regt die Nahrung als starkes physiologisches Stimulans (25) die Belegzellen der Magendrüsen zur Salzsäureproduktion an; möglicherweise durch Freisetzung von Histamin (Cephalic Phase) oder Gastrin (Antralphase) welche allgemein als Magensaftsekretionsstimuli bekannt sind (27)

Wir können annehmen, daß die heparinhemmende Wirkung

auf die Magensekretion von physiologisch-chemischer Natur ist. Eine der vielen Theorien ist, daß Heparin eine Hemmung der Magensekretion bewirkt, indem es entweder die " Degranulation " der Mastzellenkörnchen verhindert, oder indem es sich mit Histamin verbindet, da jede " Degranulation " der Mastzellenkörnchen Histamin freisetzt, welches die Magensaftsekretion in Gang bringt. (31) Welcher Art die chemische Bindung zwischen Heparin und Histamin bzw. Histalog ist, bleibt ein Enigma.

Aber es ist schon gezeigt worden (11), daß Heparin i.v. einen deutlichen Anstieg der DAO - Aktivität (Diamine Oxidase = Histaminase) im menschlichen Plasma bewirkt. Die maximale Hemmung der basalen Magensekretion nach Heparin i.v. trat während der Periode der maximalen DAO - Aktivität im Plasma ein. Histamin-Kontrolle im Urin /24 Std. wiesen erhöhte Werte auf. Dies deutet auf eine Antihistaminaktivität durch Heparin hin.

Es könnte sein, daß Heparin allein ohne die Beteiligung von Histamin die Magensekretion hemmt, wie unten ausgeführt wird. Es ist bekannt, daß Fettsäuren eine sehr starke hemmende Wirkung auf die Magensaftsekretion (16) haben. Die Anwesenheit eines " Clearing Factors "

erzeugt von Heparin in vitro durch die Zusetzung von Plasma eines heparinisierten Menschen auf ein nicht heparinisiertes lipemisches Plasma wurde von Anderson und Fawcett 1950 gezeigt.

Es hat sich herausgestellt, daß dieser "Clearing Factor " eine Lipoproteinlipase ist und diese ihrerseits die Triglyceride der Chylomicra hydrolysiert indem Fettsäuren freigesetzt werden, die schnell in das Gewebe eindringen. Lipoproteinlipase konnte in fast allen Organen festgestellt werden mit Ausnahme von Leber und Gehirn. Es scheint in oder in unmittelbarer Nähe der Gefäßwand lokalisiert zu sein, weil nach einer intra-arteriellen Injektion von Heparin die " clearing activity" in den efferenten Venen demonstriert werden kann und zwar innerhalb weniger Sekunden, die für die Kapillarzirkulation notwendig sind. (Robinson und Harris 1959) Beim Menschen erreicht die zirkulierende Lipoproteinlipase nach einer Heparin-Injektion in kurzer Zeit ihre maximale Aktivität. Die physiologische Rolle von Lipoproteinlipase in Abwesenheit von exogenem Heparin ist bisher unbekannt.

Neuerdings zeigen neue Ergebnisse im Tierversuch (8) den Abfall in vitro des Plasmakalziumspiegels nach

i.v. Heparin-Injektion, eine Feststellung die sich machen ließ, wenn der Abfall des Kalziumspiegels durch EDTA-Titration bestimmt wurde. Der Plasma-kalziumspiegelabfall wurde sowohl von einer Abnahme der optischen Dichte als auch eine Erhöhung der Freifettsäuren begleitet. Weil der Kalziumspiegelabfall temperaturabhängig war, vermutet man, (8) der Abfall sei auf die Heparinwirkung auf Lipoproteinlipase zurückzuführen. Man nimmt an, daß die Bildung unlöslicher Kalziumseifen (aus den übrigen Freifettsäuren, die nicht an Lipoproteinen gebunden sind und Kalzium-Ionen) die Folge wäre, was für die Senkung des Plasma-kalziumspiegels verantwortlich sei.

Es ist bekannt, daß die Ca^{++} in dem komplizierten Mechanismus der Muskelkontraktion eine große Rolle spielen. Nach Hasselbach spricht man von sogenannter Ca - Pumpe einer Grana (im Muskelgewebe) die die Fähigkeit hat, Ca^{++} zu speichern und es andererseits bei Eintreffen einer Erregung abzugeben. In Gegenwart von Ca^{++} kann ATP die Muskelkontraktion vollziehen, während Ca^{++} -Armut des Gewebes zur Muskeler schlaffung führt, weil ATP nicht mehr gespalten wird. Es ist leicht zu verstehen, daß der Plasmakalziumspiegelabfall nach Heparin i.v. zu einer " reduzierten Muskelkontraktion "

(lokale Ermüdung und Erschlaffung) führt. Diese lokale Ermüdung der Muskulatur hindert die Blutzufuhr im Gewebe.

Ob diese Eigenschaft von Heparin auf den Plasmakalziumspiegel (Tierversuch) in vivo an Menschen applizierbar ist, bleibt noch zu demonstrieren. Wenn dies zutrifft, können wir dadurch den Hemmungsmechanismus von Heparin in der Magensekretion erklären.

Andererseits könnte mit Hilfe von radioaktivem Histalog und radioaktivem Heparin möglicherweise die Wege der beiden Drogen und ihr Schicksal in den Mastzellen nachvollzogen werden. Eine Kontrolle der Mucosadurchblutung während Test I und II könnte auch beweisen, ob Heparin irgendwelche Vasokonstriktion auf die Kapillargefäße zeigt.

VI. Zusammenfassung

Intravenös verabreichtes Heparin ist ein wirksamer Hemmstoff der Magensäuresekretion beim Menschen, dies hängt von der verabreichten pharmakologischen Dosis ab. Nach maximaler Stimulation mit Histalog ergaben

15.000 USP-E Heparin-Infusion eine prozentuale Hemmung um 32,05 % $p < 0,001$ (T-Test) in nur einer der sechs in dieser Untersuchung betrachteten Kategorien. Magensekretion stimuliert mit Histalog 2 mg/kg KG gegen 25.000 USP-E Heparin i.v. ergaben eine Hemmung um 24,8 % $p < 0,025$ für stimuliertes Volumen, PAO 28,5 % $p < 0,005$, H^+ -Output in 2 Std. 30,69 % $p < 0,05$ und ein signifikanter Zuwachs bei der max. H^+ - Konzentration um 25,09 % $p < 0,01$ mit statistischer Signifikanz in vier von sechs Kategorien.

In der ganzen Studie erzielten wir 16,7 % Hemmung bei 15.000 USP-E Heparin und 66,7 % Hemmung bei 25.000 USP-E Heparin.

Die Wirkungsweise von Heparin i.v. als Hemmstoff in der Magensaftsekretion läßt sich auf seine Wirkung auf Lipoproteinlipase (mit der Freisetzung der Freifettsäure) einerseits und seine Eigenschaft bei der Senkung des Plasmakalziumspiegels in vitro (Tierversuch (8)) zurückführen. Ein Ca^{++} - Mangel des Muskels führt zur herabgesetzten Kontraktionsfähigkeit und was in diesem Falle annehmbar ist, zur Erschlaffung und Durchblutungs-minderung der Magenmuskulatur. Es bleibt jedoch zu demonstrieren, ob diese Heparineigenschaft in vitro (Tierversuch) an Menschen in vivo applizierbar ist.

VII. Literaturverzeichnis

1. Classen, M. : Dtsch.med.Wschr., 93 (1968)
704 : 705
2. Demling, L. : Die gastroenterologische Frühdiagnose
als Resultat neuer Erkenntnisse und
neuer Methoden. Inn. Med. 18/19
(Nov. 1967), 19 : 20
3. Demling, L. : Münch. med. Wschr. 108 (1966), 8.
4. Dragstedt, C.A., Wells et al :
Inhibitory effect of heparin upon
histamin release by trypsin, antigen
and protease. Proc.Soc. Exp. Bid. N.Y.
(1942), 51 : 191.
5. Forell, M.M.: Funktionsprüfung der Verdauungsorgane
und ihr Wert für Diagnostik und Thera-
pie. Probleme bei internen Erkrankungen,
53 - 56.
6. Gerendas, M. Csefko, I and Udvardy M.D.F. :
histamin - heparin - thrombin chain mechanism
Nature, (1948), 162 : 257.
7. Gillespie I.E. and Grossmann M.I.:
Inhibition of gastric secretion by
extracts containing gastrin. Gastroentero-
log. (1963), 44 : 301.
8. Goldsmith M.W. and Parry D.J.:
An Investigation into the mechanism of
the vitro fall in Rabbit plasma calcium
which follows i.v. heparin injektion.
Dept. of Physiology Univ. of Aberdeen
(1967), 429 - 438

9. Goodman and Gilman Alfred:
The Pharmacological Basis of Therapeutics N.Y., (1955), 644 - 668 :
1500 : 1508.
10. Green J.P. : Binding of some biogenic amines in tissues, Advance Pharm., (1962),
1 : 349.
11. Hansson R. and Sundström G.:
Diamine Oxidase (Histaminase) and Heparin Inhibition of Gastric secretion in Man. Scand. J. Klin.Lab. Invest. - Vol. 26 - No. 3, 263 - 269,
(1970).
12. Hopper - Seylerf Thierfelder:
Handbuch der physiologischen und pathologischen chemischen Analyse.
13. Kay A.W. : Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCL, Brit.med.J.,
(1953), 2 : 77.
14. Kaye M.D., Rhodes B.M., J.M.D. et Beck Peter:
Gastric secretion in duodenal ulcer with particular reference to the diagnosis of Zollinger-Ellison-Syndrome,
(1966), Gastroenterology, 58 :
476 - 481.
15. Keidel W. : Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie (physiologisches Inst. Univ. Erlangen-Nürnberg), (1967) Thieme Verlag Stuttgart, 207 : 235 : 283.
16. Möller Knud O.: Pharm. als Theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie,
Kopenhagen, Schwabe & Co. Verlag, Basel Stuttgart, 465 - 472 : 595 - 598.

17. H. Koch et al: Der Einfluß von Heparin auf Penta-gastrininduzierte Ulcera duodeni bei der Katze, Therapiewoche, 20 : 35.
18. Kobayashi Y. : Histamine binding by Heparin, Arch. Biochem. Biophys.N.Y., (1962), 96 : 20.
19. Krol Wet.Pol. Tyg lek: Effects of antihistaminics on gastric secretion in man., 24 : 678 - 81, (5 May 69) Pol.
20. Lerner H.J., Thompson J.C. :
Heparin suppression of gastric acid secretion, Proc. Soc. Exp. Biol.N.Y. (1963), 112 : 730.
21. Lullies H. : Verg. Physiologie 1, (1963), 164 - 170.
22. Mark I.K., Komarov S.A. et Shay H.:
Maximal acid secretory response to histamine and its relation to parietal cell mass in the dog, Amer J. Physiol., (1960), 199 : 579.
23. Ottenjann R. : med. Klin. 62, (1967), 489.
24. Parrot J.L. et Laborde C.: Captation de Histamine, C. rend. Soc. biol., (1951), 145 : 1047.
25. Paton W.D.M. : Compound 48/80 a potent histamine liberator, Brit. J. Pharm., (1951), 6: 499.
26. Perrier C.V. et al: Schweiz Med. Wschr.
Study of Acid Secretion of stomach under max. histamine stimulation, 95 : 876 - 83, (26 June 65 Fr.).

26. Perrier C.V. et al: Schweiz Med. Wschr.,
Study of Acid Secretion of stomach
under max. histamine stimulation,
95 : 876 - 83, (26. June 65 Fr.).
27. Rein-Schneider : Physiologie des Menschen; Magen-
saft, 286 - 300.
28. Schulte W.J., Ellison, Edwin H.:
Heparin suppression of histamine -
stimulated Gastric secretion, Division
of Surgery, Marquette Uni. School of
Medicine and the Allen - Bradley
Science Laboratory Milwaukee -
Supported by US Public Health Service,
Grant Am 04 50 - 04, Surgery Forum
16 : 311 - 312.
29. Thompson et al., Tramontana et al:
Range of action of heparin in suppres-
sing canine gastric acid secretion,
Surgery, (1966), 264 - 268.
30. Thompson et al: Heparin inhibition of gastric secre-
tion in duodenal ulcer control patients.
Surg., (1966), 751 - 753.
31. Thompson J.C., Lerner H.J., Tramontana J.A. and Miller J.H:
Heparin inhibition of gastric secretion,
Surg. Gyn. Obst., (1966), 122 : 264.
32. Werner und Hansen: Lehrbuch der klinischen Allergie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1967).

Lebenslauf

Am 22.7.42 wurde ich in Aba, Nigeria als vierter Sohn des verstorbenen Ezeoha I. Southern Ngwa, MMC Aba/Umuahia Province, Chief Hon. I.W. Ubani und seiner Ehefrau Stella Ikodia, geb. Agonoh, geboren.

Dort besuchte ich von 1947 bis 1955 die Grundschule. Von Sept. 1955 bis Dez. 1962 besuchte ich die Government Secondary School in Afikpo, wo ich 1960 das Arbitur, 1962 das Higher School Certificate und GCE. Ad. Level ablegte.

Von Nov. 1963 bis Jan. 1965 studierte ich die Fachrichtung Landwirtschaftschemie an der Moskauer Staatsuniversität.

Jan. 1965 bin ich in die Bundesrepublik Deutschland gekommen und habe mein Medizinstudium, Wintersemester 1965/66 an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg angefangen.

Im Sommersemester 1971 beendete ich mein Studium in Erlangen mit dem Staatsexamen.

Seit Juni 1970 bin ich verheiratet und habe einen Sohn.

Erlangen, den 28. März 71

Handwritten signature
72
(Daniel Ubani)



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5